

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1932 - 1933. — N° 122

Le
Rôle hypothermisant de l'Urée
dans la
Spirochetose ictéro-hémorragique

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Vendredi 23 Décembre 1932

PAR

Jacques-Antoine BONAVIDA

ELÈVE DU SERVICE DE SANTÉ DE LA MARINE.

Né à URTACA (Corse), le 15 janvier 1906.

Examineurs de la Thèse	{	MM. BONNIN, professeur.....	Président.
		CARLES, professeur.....	Juges.
		JOULIA, agrégé.....	
		FABRE, agrégé.....	

BORDEAUX
IMPRIMERIE-LIBRAIRIE DE L'UNIVERSITÉ
Y. CADORET, DELMAS, SUCCESSEUR
3-6, Place Saint-Christoly

1932



Digitized by the Internet Archive
in 2026

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1932 - 1933. — N° 122

Le
Rôle hypothermisant de l'Urée
dans la
Spirochetose ictéro-hémorragique

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Vendredi 23 Décembre 1932

PAR

Jacques-Antoine BONAVIDA

ÉLÈVE DU SERVICE DE SANTÉ DE LA MARINE.

Né à URTACA (Corse), le 15 janvier 1906.

Examineurs de la Thèse	{	MM. BONNIN, professeur.....	Président.
		CARLES, professeur.....	Juges.
		JOULIA, agrégé.....	
		FABRE, agrégé.....	

BORDEAUX
IMPRIMERIE-LIBRAIRIE DE L'UNIVERSITÉ
Y. CADORET, DELMAS, SUCCESSEUR
3-6, Place Saint-Christoly

1932

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

M. SIGALAS. Doyen.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. POUSSON, MOURE, W. DUBREUILH, RIVIÈRE, BARTHE,
DENIGÈS, AUCHÉ, SELLIER.

PROFESSEURS

	MM.		MM.
Clinique médicale.	MAURIAC.	Zoologie et parasitologie	MANDOUL.
id.	CASSAET.	Médecine expérimentale	DUPÉRIE.
Clinique chirurgicale.	CHAVANNAZ.	Clinique ophtalmologique	TEULIÈRES.
id.	BÉGOUIN.	Clinique chirurg. infantile et orthopédie.	ROCHER.
Pathologie et thérapeutiques générales.	CARLES.	Clinique gynécologique	GUYOT.
Clinique d'accouchements.	ANDÉRODIAS.	Clinique méd. des maladies des enfants.	CRUCHET.
Anatomie pathol. et microscopie clinique.	SABRAZÈS.	Chimie biologique et médicale	DELAUNAY.
Anatomie	VILLEMIN.	Physique médicale et pharmaceutique.	SIGALAS.
Anatomie générale et histologie.	G. DUBREUIL.	Médec. coloniale et clin. des mal. exotiques.	BONNIN.
Physiologie.	PACHON.	Clinique des malad. cutanées et syphilitiques	PETGES.
Hygiène.	LEURET.	Clinique des maladies des voies urinaires.	DUVERGEY.
Médecine légale et déontologie.	LANDE.	Clinique des malad. nerveuses et mentales.	ABADIE.
Electroradiologie et clin. d'électricité médic.	RÉCHOU.	Clinique d'oto-rhino-laryngologie.	PORTMANN.
Chimie.	CHELLE.	Toxicologie et hygiène appliquée	LABAT.
Botanique et matière médicale.	BEILLE.	Hydrologie thérapeutique et climatologie.	GREYX.
Pharmacie	DUPOUY.	Clinique dentaire	CAVALIÉ.

MM MICHELEAU (Médecine générale). MURATET (Anatomie pathologique). GOLSE (Pharmacie).
LACOSTE (Histologie).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.		MM.
Anatomie	DUBECQ.	Chirurgie générale	PAPIN.
id.	DUFOUR.	id.	JEANNENEY.
Physiologie.	FABRE.	id.	CHARRIER.
Parasitologie et sciences naturelles.	R. SIGALAS.	id.	LOUBAT.
Médecine générale.	N.	Obstétrique.	PERY.
id.	AUBERTIN.	id.	RIVIÈRE.
id.	DAMADE.	Ophtalmologie.	BEAUVIEUX.
id.	PIÉCHAUD.	Dermatologie et syphiligraphie.	JOULIA.
id.	DELMAS-MARSALET.	Chimie générale pharmaceut. et toxicologie.	VITTE.
Maladies mentales.	PERRENS.		

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.		MM.
Médecine opératoire	PAPIN.	Puériculture	FAUGÈRE.
Physiologie.	FABRE.	Démonstrations et préparations pharmac.	GOLSE.
Accouchements.	PERY.	Zoologie et parasitologie	R. SIGALAS.
Ophtalmologie.			
Orthopédie chez l'adulte, pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes.			
Cours complémentaire annexe. — Prothèse et rééducation professionnelle			
id.	Clinique dentaire		

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS

A MA FEMME — A MON FILS

Avec toute ma tendresse.

A MA MERE — A MON PERE

Bien faible témoignage de mon affection et de ma reconnaissance.

A MA TANTE

A MES FRERES — A MES SOEURS — A MES BELLES-SOEURS

A MA BELLE-MERE

A MON BEAU-PERE

LE DOCTEUR LUCCIARDI

*Médecin en chef de 1^{re} classe de la Marine,
Officier de Légion d'honneur,
Croix de guerre.*

A MON NEVEU

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A MONSIEUR LE MÉDECIN GÉNÉRAL DARGEIN

*Directeur de l'Ecole principale du Service de Santé
de la Marine et des Colonies,
Commandeur de la Légion d'honneur,
Croix de guerre.
Officier de l'Instruction publique.*

Qui nous a inspiré ce travail, nous a prodigué ses conseils. Témoignage de ma respectueuse admiration et de ma vive gratitude.

A MONSIEUR LE MÉDECIN EN CHEF DE LA MARINE BRUN

*Sous-Directeur de l'Ecole principale du Service de Santé
de la Marine et des Colonies,
Officier de la Légion d'honneur,
Croix de guerre.
Officier d'académie.*

A MONSIEUR CESARI

*Pharmacien colonel des Troupes coloniales,
Chevalier de la Légion d'honneur.*

Témoignage de ma bien sincère et respectueuse amitié.

A MONSIEUR QUERE

*Pharmacien-chimiste de 4^{re} classe de la Marine,
Professeur à l'Ecole principale du Service de Santé
de la Marine et des Colonies,*

A MONSIEUR LE DOCTEUR ANDRE

*Médecin de 1^{re} classe de la Marine,
Professeur de physiologie et d'hygiène à l'Ecole principale
du Service de Santé de la Marine et des Colonies.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR R. FABRE

*Professeur agrégé à la Faculté de médecine,
Chargé de cours à l'Institut d'Education physique,
Croix de guerre,
Officier d'Académie.*

Pour la bienveillance qu'il nous a témoignée et pour ses précieux conseils.

A TOUS MES MAITRES DES HÔPITAUX
ET DE LA FACULTE DE MEDECINE DE BORDEAUX

A MON PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR BONNIN

*Professeur de Médecine coloniale et clinique des maladies exotiques,
Médecin des Hôpitaux,
Officier de la Légion d'honneur,
Officier de l'Instruction publique.*

En remerciement pour les conseils qu'il
a bien voulu nous donner et l'honneur
qu'il nous fait en acceptant la présidence
de cette thèse.

PLAN

INTRODUCTION.

PREMIERE PARTIE. — LA SPIROCHÉTOSE ICTÉRO-HÉMORRAGIQUE.

CHAPITRE I. — *Historique.*

CHAPITRE II. — *Symptomatologie.*

CHAPITRE III. — *Courbe thermique.*

CHAPITRE IV. — *Azotémie.*

DEUXIEME PARTIE. — ACTION DE L'URÉE SUR LA TEMPÉRATURE.

CHAPITRE I. — *Dans l'urémie.*

A. — Etudes cliniques.

B. — Etudes expérimentales.

CHAPITRE II. — *Dans les maladies infectieuses.*

CHAPITRE III. — *Dans la spirochétose ictéro-hémorragique*
(Observations).

TROISIEME PARTIE. — DE L'HYPOTHERMIE COÏNCIDANT AVEC L'AZOTÉMIE. ESSAI D'INTERPRÉTATION.

CONCLUSION.

BIBLIOGRAPHIE.

Le
Rôle hypothermisant de l'Urée
dans la
Spirochetose ictéro-hémorragique

INTRODUCTION

Au cours des spirochétozes ictéro-hémorragiques, le taux de l'urée sanguine s'accroît peu à peu, et c'est lorsqu'elle atteint son maximum, que la première chute thermique se produit. Au cours des spirochétozes graves, les malades meurent en hypothermie, tandis que le cours de l'urée sanguine ne cesse de s'accroître; lorsque l'évolution est favorable, la température se relève au moment où s'atténue l'azotémie.

Aussi a-t-on invoqué l'influence hypothermisante de l'azotémie dans les rémissions thermiques de la spirochétoze ictéro-hémorragique.

C'est cette interprétation que nous avons étudiée dans ce travail, entrepris sur le conseil et à l'occasion d'une observation clinique de M. le Médecin Général Dargein, au Laboratoire de médecine coloniale, sous la direction de M. H. Bonnin, Professeur, et de M. André, attaché de clinique des maladies exotiques.

PREMIERE PARTIE

La spirochétose ictéro-hémorragique.

CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE

Le point de départ des travaux qui permirent d'isoler la spirochétose ictéro-hémorragique du groupe complexe des ictères infectieux fut la découverte, en 1914, du germe causal. Deux médecins japonais, R. Inada et C. Ido, décelèrent dans le sang d'un ictérique un spirochète dont ils ne tardèrent pas à établir le rôle pathogène.

En France, c'est le 10 octobre 1916, que Louis Martin et Auguste Pettit signalaient, à l'Académie de médecine, les premiers faits de spirochétose ictéro-hémorragique, observés et bactériologiquement diagnostiqués, dans le service de Marcel Garnier, à l'Hôpital de Bar-le-Duc. Depuis, les travaux publiés par Chauffard, L. Martin et A. Pettit, Garnier, Costa et Troisier, Castaigne et Fiessinger, vinrent remettre à l'ordre du jour une affection qui, il y a plus d'un siècle, avait été entrevue, par Larrey, au cours de la campagne d'Egypte.

CHAPITRE II

SYMPTOMATOLOGIE

Pour situer les rapports réciproques de l'azotémie et de la courbe thermique, nous rappellerons brièvement la marche clinique de la maladie en arrêtant notre attention sur les variations thermiques et azotémiques.

La spirochétose ictéro-hémorragique se traduit, en clinique, par les syndromes les plus variés. Mais, dans plus de la moitié des cas, elle revêt l'allure de l'ictère infectieux à rechute ou mieux à recrudescence fébrile.

Nous laisserons de côté les formes atypiques par leur évolution (spirochétose ictérigène à forme d'ictère grave, spirochétose ictérigène à forme d'ictère catarrhal, spirochétose prolongée); les formes atypiques dues à une anomalie des réactions de l'organisme, anomalie telle que l'absence d'un symptôme capital ou l'exagération d'un symptôme secondaire (forme anictérique, forme méningée, forme mentale, forme pulmonaire), et les formes atypiques dues à l'association de la spirochétose avec une autre maladie (spirochétose ictérigène et fièvre typhoïde, spirochétose ictérigène et lithiase biliaire, spirochétose et leucémie aiguë).

Nous rappellerons seulement les principaux symptômes de la forme la plus fréquente.

DÉBUT. — Après une incubation de six à dix jours, l'affection débute toujours brusquement, par un ou plusieurs frissons, une céphalée vive, de la courbature généralisée et de fortes douleurs localisées dans les masses musculaires. La température s'élève entre 39 et 40 degrés; le pouls s'accélère

aux environs de 100 pulsations par minute et la tension artérielle s'abaisse.

Pendant cette période préictérique, qui dure en général de trois à cinq jours, l'état de prostration du malade, les myalgies violentes, l'hyperesthésie profonde doivent retenir l'attention du médecin. La congestion conjonctivale et ciliaire s'observe habituellement. Dans certains cas les malades toussent et l'expectoration est hémoptoïque. Lorsque l'état hémorragique est marqué, on peut observer des épistaxis, des fuliginosités des lèvres et de la langue, et des hémorragies gingivales.

Dès ce début, les urines contiennent une certaine quantité d'albumine et l'examen du sang révèle une légère polynucléose.

PHASE ICTÉRIQUE. — Vers le cinquième jour, l'ictère apparaît. Il prend rapidement le ton safran rouge caractéristique. Les urines se foncent, tandis que les selles restent assez souvent colorées. Le prurit manque toujours. Le pouls n'est le plus souvent pas ralenti et sa tension est toujours basse.

Les hémorragies apparaissent et généralement elles se traduisent dans nos pays par des épistaxis rebelles.

Les urines sont peu abondantes, foncées, avec presque toujours un peu d'albumine. Dans certaines formes graves on peut observer de l'anurie.

Durant la phase aiguë de la maladie, on constate le plus souvent une diminution de l'urée des urines. L'azotémie est constante. Elle atteint généralement 2 à 3 grammes par litre de sérum. La tension artérielle est toujours basse.

CHAPITRE III

COURBE THERMIQUE ET EVOLUTION

Pendant la première période, la température reste élevée à 39 et 40 degrés. Quand l'ictère apparaît, elle descend aux environs de 38 degrés. Cette défervescence dure de quatre à sept jours; elle s'accompagne d'une débâcle urinaire : polyurie et hyperazoturie. Puis la température tombe aux environs de 37 degrés où elle se maintient quatre à cinq jours. C'est la période intermédiaire pendant laquelle l'état général est meilleur, les urines plus claires; le malade déjàunit nettement, mais il reste très fatigué.

C'est alors qu'en quelques heures se produit la recrudescence fébrile. La température remonte à 40 degrés environ où elle se maintient durant plusieurs jours. Les symptômes subissent aussi une recrudescence. Une nouvelle crise urinaire azoturique se produit : l'ictère s'efface en même temps que la température tombe définitivement. Le malade reste très amaigri, très affaibli, et la convalescence est toujours longue.

Nous voyons donc que dans la courbe thermique de la spirochétose, ictéro-hémorragique il y a trois périodes :

1° La température s'élève brusquement et se maintient en plateau pendant la phase pré-ictérique;

2° Au moment même où apparaît l'ictère, elle tombe plus ou moins brusquement suivant les cas et on a une période d'apyrexie d'une durée assez variable (sept à douze jours);

3° Alors que l'ictère commence à s'effacer apparaît une troisième phase, de recrudescence fébrile. La température s'élève de nouveau et retombe en lysis après quelques jours.

CHAPITRE IV

L'AZOTEMIE DANS LA SPIROCHETOSE ICTERO-HEMORRAGIQUE

C'est au début de la deuxième phase que se manifestent les signes d'hépatonéphrite.

L'atteinte rénale se traduit par la rétention azotée qui est constante. L'azotémie atteint même, dans cette affection, des chiffres extrêmement élevés. Le taux maximum de l'urée sanguine s'observe au moment de l'apparition de l'ictère et de l'abaissement thermique. Pendant la période apyrétique l'azotémie se maintient d'abord élevée, puis diminue progressivement et retombe presque à la normale. C'est à ce moment-là que la recrudescence fébrile se produit. L'azotémie s'élève de nouveau, si l'évolution de la maladie présente une nouvelle rémission thermique suivie d'une deuxième recrudescence fébrile.

On a donc pu penser que l'urée jouait dans la maladie un rôle hypothermisant et attribuer à l'azotémie la chute thermique qui se produit au moment de l'apparition de l'ictère.

Déjà, en 1923, de Lavergne et Perrier, à l'occasion d'un cas de spirochétose ictéro-hémorragique que nous rapportons plus loin, ont voulu faire jouer à l'azotémie dans cette affection, le rôle hypothermisant que de nombreux auteurs lui ont attribué dans l'urémie et au cours d'un grand nombre de maladies infectieuses.

Nous étudierons d'abord cette action hypothermisante de l'urée.

DEUXIEME PARTIE

Action de l'urée sur la température.

CHAPITRE PREMIER

DANS L'UREMIE

A. — ETUDES CLINIQUES.

Kien (1865), Hirtz (1869), Hutchinson (1870), Bourneville (*Etudes cliniques et thermométriques sur les maladies du système nerveux*, 1873), constatent que l'urémie, quelle que soit sa forme, donne lieu à un abaissement de la température centrale.

Les observations ultérieures de Béhier et Liouville; de Hannot, de Lacombe, viennent confirmer les observations de Bourneville.

Hutinel, dans sa thèse d'agrégation (*Des températures basses centrales*) reconnaissait que l'hypothermie est propre à la période ultime des néphrites interstitielles chroniques, et, plus encore, des néphrites survenant à la suite d'un obstacle à l'émission de l'urine (cancer de l'utérus, maladies des voies urinaires).

Bilbroth, voyant, dans un cas de pyélonéphrite purulente, la température s'abaisser peu avant la terminaison fatale, avait soupçonné l'intervention de l'azote retenu dans l'organisme.

Debowe et Dreyfous, en 1880, publient une observation plus suggestive parce qu'elle est accompagnée du dosage de l'urée sanguine. Ils constatent, chez une femme atteinte de cancer utérin, avec anurie intermittente, l'ascension de l'urée à un taux élevé pendant les périodes d'oligurie extrême ou d'anurie et remarquent la coïncidence régulière de l'élévation du taux de l'urée sanguine avec une chute de la température.

La découverte de cette précieuse méthode d'exploration de la fonction rénale qu'est le dosage de l'urée; la dissociation par Widal des différents syndromes par lesquels se manifestent l'insuffisance rénale, englobés par les anciens sous le terme d'urémie, ont permis d'établir que l'hypothermie n'existait pas dans toutes les formes d'urémie.

On a pu, grâce à elles, préciser les cas où elle est surtout observée : c'est-à-dire les cas où le syndrome azotémique est prédominant (phase ultime des néphrites chroniques, obstacle mécanique à l'élimination de l'urée [cas chirurgicaux] et enfin les néphrites azotémiques).

Les récentes recherches faites par Lemierre et ses collaborateurs, les observations qu'ils rapportent au sujet de l'hypothermie chez les azotémiques viennent confirmer cette hypothèse envisagée depuis si longtemps.

Au cours des néphrites aiguës se traduisant par un syndrome azotémique pur, le rôle de la rétention azotée apparaît nettement.

OBSERVATION I.

Lemierre, Deschamps et Etienne Bernard rapportent le cas d'un jeune homme qui mourut rapidement de grande azotémie et chez qui la température descendit à 35°3.

OBSERVATION II.

Merklen et Kudelski, au cours d'une néphrite suraigüe par intoxication mercurielle, constatent une azotémie croissante coïncidant avec un abaissement progressif de la température.

Dans certains cas favorables, la température (restée basse aussi longtemps que le taux de l'urée sanguine reste fort) se relève lorsque la perméabilité rénale se rétablit et lorsque l'urée du sang tend à retomber à la normale. Ces constatations montrent particulièrement la possibilité d'une relation de cause à effet entre la rétention azotée et l'abaissement de la température.

OBSERVATION I.

(LEMIERRE.)

Un jeune sujet atteint de néphrite suraiguë, à la suite d'une intoxication par l'oxicyanure de mercure, présente un taux uréique s'élevant à 7 g. 29. La température, demeurée tout d'abord entre 36°6 et 36°8, s'élève et se maintient entre 37°2 et 37°8 dès que la courbe de l'urée sanguine commence à fléchir et que les troubles morbides s'atténuent pour disparaître finalement.

OBSERVATION II.

(Rapportée par MERKLEN.)

Au cours d'une néphrite scarlatineuse, la température se maintient à 37 degrés tant que l'azotémie reste modérée et tombe à 35 degrés pour une azotémie de 2 grammes; elle revient progressivement à 37 degrés en même temps que l'urée sanguine diminue elle-même progressivement.

OBSERVATION III.

(PAGNIEZ et ESCALIER.)

*Sur un cas d'hépatonéphrite avec énorme azotémie,
suivie de paratyphoïde B. — Guérison.*

Le début de l'affection remonte au 11 septembre 1926. Le malade entre à l'hôpital le 15 septembre, présentant un ictère modéré avec prostration, inappétence, langue saburrale et pas de fièvre (36°6).

On constate une énorme azotémie : le 18 septembre 7 g. 37. L'azotémie se maintient au-dessus de 6 grammes quelques jours, puis elle descend régulièrement, et, dès le 25 septembre, son taux est au-dessous de 2 grammes pour atteindre 0 g. 50 le 30 septembre et 0 g. 30 le 3 octobre. En même temps, une énorme décharge uréique se fait par les urines, l'état général s'améliore, l'ictère diminue. Mais la température, à partir du 22 septembre, s'élève très lentement et très régulièrement pour atteindre 39 degrés le 30 septembre.

A ce moment, une hémoculture positive décèle du para B. Après huit jours d'oscillations légères autour de 39 degrés la température descend en lysis et le malade guérit.

B. — ETUDES EXPÉRIMENTALES.

Par ces observations cliniques, le rôle hypothermisant de l'urée paraît prouvé. Au point de vue expérimental, le fait a été affirmé par Mozer. Suivant les conseils de Lemierre, il a pu, par des injections d'urée, provoquer, à volonté, chez des lapins, une élévation du taux de l'urée sanguine et constater un abaissement de la température coïncidant avec chaque élévation de ce taux.

La température redevenait normale avec la cessation de l'azotémie.

Les expériences furent faites avec de l'urée chimiquement pure en solution à 50 p. 100.

I. — *Lapin I* : Injection quotidienne de 10 grammes d'urée. Le deuxième jour, diarrhée. Mort le troisième jour, sans convulsions, en état d'hypothermie. L'examen histologique du foie et du rein ne révèle rien de particulier. Le côlon est fortement hyperémié et présente deux ulcérations rondes de 1 centimètre de diamètre (ulcérations urémiques).

II. — *Lapin II* : Injection de 5 grammes d'urée, la survie est de quatre jours. La mort survient dans les mêmes conditions que pour le premier avec azotémie de 6 g. 30 et une température de 32°9.

III. — *Pour 3 autres lapins* soumis au même traitement, Laudat a pratiqué le dosage de l'urée ainsi que des autres corps azotés : acide urique, créatine préformée et totale, ammoniacque et acides aminés. Ces corps ont augmenté à la suite des injections, *mais dans une proportion moindre que l'urée*. Dans ces expériences Mo-er se demande si l'action toxique a été exercée par l'urée directement, ou par les autres corps dont l'excès d'urée a favorisé l'accroissement. Il est cependant remarquable que l'injection seule d'urée pure a suffi pour provoquer ou déclencher les phénomènes d'intoxication et d'hypothermie observés.

IV. — *A 2 autres lapins*, injections pendant trois semaines consécutives de quantités plus faibles d'urée (3 et 4 grammes). Ils parvenaient à éliminer ces doses en totalité. Ils n'ont fait à aucun moment ni azotémie, ni hypothermie.

V. — A la nourriture du *lapin* 8, on mélange de l'urée qu'il absorbe à raison de 5 à 10 grammes par jour. Cette urée n'est pas donnée de façon constante et chaque fois le lapin présente des alternatives d'azotémie et de retour à la normale; la courbe thermique se traduit par des oscillations de 2 à 3 degrés.

CHAPITRE II

DANS LES MALADIES INFECTIEUSES

Ce n'est pas seulement au cours de l'urémie et dans les cas de néphrites aiguës avec un syndrome de rétention azotée pur que l'action hypothermisante de l'azotémie a été constatée. Lemierre nous donne plusieurs cas où, au cours d'une maladie infectieuse fébrile, l'apparition d'une néphrite avec rétention uréique retentit sur la courbe de la température, l'abaissant souvent jusqu'à la normale et même quelquefois au-dessous de la normale.

OBSERVATION I.

Lemierre et Jean Lévesque ont observé un *pneumonique* jeune atteint d'anurie, par néphrite suraiguë, qui présenta, le jour où il mourut, une température de 36 degrés, tandis que le chiffre de l'urée du sang atteignait 3 g. 83.

OBSERVATION II.

Mozer, dans le service de Lemierre, signale deux cas de *broncho-pneumonie* et de *pneumonie* dans lesquels l'existence d'une azotémie explique l'absence complète de fièvre à la période terminale de la maladie.

OBSERVATION III.

Avec Etienne Bernard, à l'Hôpital Bichat, Lemierre donne deux exemples frappants de l'action de l'azotémie sur l'hypothermie.

C'est un abaissement inopiné de la température ne coïncidant pas avec une amélioration de l'état général, qui les a poussés à pratiquer le dosage de l'urée sanguine, et à découvrir ainsi une azotémie élevée dans deux cas de septicémie mortelle à streptocoque. Ces septicémies étaient consécutives, chez une malade, à un érysipèle serpigineux, chez l'autre à une angiocholécystite calculieuse. Chez l'érysipélateuse, une chute thermique de 39 à 37°5 coïncide avec la constatation de 2 g. 49 d'urée sanguine; et, le même jour, l'hémoculture décèle dans la circulation la présence de streptocoques. Chez la deuxième malade, la température étant tombée entre 36 et 37 degrés au milieu de symptômes d'adynamie, l'urée sanguine était à 5 g. 39 et la température à 35°2 : On a trouvé à l'autopsie, dans la bile de la vésicule et des canaux biliaires dilatés, une culture massive de streptocoques.

OBSERVATION IV.

Lemierre et Etienne Bernard constatent, chez une femme atteinte de *fièvre typhoïde* grave, avec l'apparition d'une azotémie croissante, un abaissement progressif de la courbe thermique de 40 à 36°4. Au moment où cette courbe toucha à son point le plus bas, le taux de l'urée sanguine atteignit son chiffre le plus haut : 3 g. 37. Puis, en même temps que l'azotémie diminuait pour disparaître finalement, la température se relevait graduellement pour revenir aux environs de 39 degrés, s'y maintenir en plateau quelques jours, et retomber en lysis définitivement.

Dans cette observation de *fièvre typhoïde*, outre l'action de l'azotémie sur la température, on peut remarquer un bel exemple de relèvement de la température coïncidant avec la baisse de l'azotémie, comme nous l'avons rappelé dans le chapitre précédent.

D'autres auteurs ont observé des cas intéressants dans des maladies infectieuses.

OBSERVATION V.

En 1914, Achard, Leblanc et Rouillard observent un cas de typhoïde analogue à celui que nous rapportons ci-dessus. Au cours de la maladie, la température dépasse 40 degrés les premiers jours, puis elle baisse rapidement. Cette pseudo-déflervescence coïncide avec une poussée de néphrite caractérisée surtout par une azotémie considérable. Au dix-septième jour, le malade n'a que 36°8 avec 5 g. 38 d'urée. Puis la complication rénale évolue favorablement, la température remonte à 38 et 39 degrés avant de redescendre en lysis définitivement.

OBSERVATION VI.

Jouve-Balmelle, étudiant les formes ataxo-adiynamiques de la fièvre typhoïde, insiste sur la fréquence, chez ces malades, de l'azotémie, et note l'influence hypothermisante de l'urémie contrebalançant l'élévation thermique produite par la fièvre typhoïde.

OBSERVATION VII.

Caussade et Foucard constatent le même phénomène dans un cas d'endocardite maligne où une forte azotémie (4 g. 80) abaissa la température primitivement élevée et oscillante.

CHAPITRE III

DANS LA SPIROCHETOSE ICTÉRO-HEMORRAGIQUE

Dans la spirochétose ictéro-hémorragique, la rémission thermique coïncide avec une poussée d'azotémie constante et parfois considérable. Pourquoi ne pas attribuer à l'urée dans cette affection le même rôle hypothermisant qu'on lui a fait jouer dans les autres maladies infectieuses?

Quelques auteurs ont émis cette hypothèse et les cas qu'ils relatent montrent les rapports de l'urée et de l'hypothermie.

Nous citons quatre observations de spirochétose ictéro-hémorragique où la coexistence d'azotémie et d'hypothermie est des plus frappantes.

OBSERVATION I.

(M. V. de LAVERGNE et M. P. PERRIER.)

A propos d'un cas de spirochétose ictéro-hémorragique. — Paralélisme entre l'évolution de l'azotémie et la marche de la température.

Le caporal B..., du 26^e R. I., entre à l'hôpital, le 21 août 1924. Malade depuis la veille, il a été pris brusquement d'un malaise général avec état nauséux. Il a vomi à deux reprises. A son entrée, il se plaint surtout de courbature. Il a de la céphalée, de la rachialgie et des douleurs très vives dans les mollets.

La température est à 39°6, le pouls à 110. A l'examen on trouve un petit syndrome méningé, un peu de raideur de la nuque, une ébauche de Kernig, pas de troubles oculaires. Le foie est gros,

débordant de deux travers de doigt, douloureux à la palpation. La région vésiculaire n'est pas particulièrement douloureuse. La rate n'est pas grosse. Pas d'éruption, mais une vive infection périkéritique. Pas d'albumine.

Le 23 août : Le malade se plaint toujours de sa courbature. Il a de véritables crampes diffuses. Epistaxis dans la nuit. *La température reste à 39 degrés.* Urines normales.

Le 25 août : Apparition d'un ictère léger. Albuminurie massive, 2 g. 80; azotémie, 3 g. 20.

Le 26 août : L'ictère s'est épanoui, de tonalité cuivre « grenade mure ». Prurit. *La température est 37°8.* Le pouls à 80. Selles partiellement décolorées. Les urines renferment pigments et sels. Le malade est un peu anxieux et présente du hoquet. Dans les jours suivants, *la température remonte légèrement et avoisine 38 degrés.* L'état général est meilleur. *L'azotémie est redevenue normale, après avoir lentement décroît : 0 g. 98 le 28 août, 0 g. 78 le 30 août, 0 g. 53 le 3 septembre, 0 g. 23 le 17 septembre.* Le malade devient apyrétique le 20 septembre et entre en convalescence.

Recherches de laboratoire : Inoculation de 4 cc. de sang le 25 août, cinquième jour de la maladie, à la fin de la période fébrile de début. Le cobaye meurt le dixième jour avec teinte ictérique, hémorragies nasales et vulvaires, taches hémorragiques sur le poumon et la trompe gauche. Spirochètes constatés dans le foie par le procédé à l'argent. Réinoculation d'un fragment de foie à un deuxième cobaye, qui meurt ictérique le onzième jour. Quatre passages successifs sont obtenus.

A l'Institut Pasteur, M. Pettit a trouvé que le sérum du malade ne renfermait pas d'agglutinines (deux prélèvements, au quinzième et trentième jour de la maladie), mais qu'on y pouvait déceler des immunisines. Bordet-Wassermann négatif.

L'origine de cette spirochètose a pu être précisée. La contamination ne s'est pas faite à la caserne; le malade revenait d'une permission de quinze jours passée à Paris. La profession de ses parents ne l'exposait pas non plus à une contamination murine. Par contre, il s'était baigné à plusieurs reprises dans un petit bras de la Marne, dans la région de Joinville, en un point où les rives sont

habitées et où un égout déterminé, qui se trouve sur les plans, se jette dans la rivière. La première baignade avait eu lieu douze jours, la dernière quatre jours avant l'apparition des premiers symptômes

En résumé, chez ce malade, du premier au cinquième jour, la température est de 38°8 en moyenne. C'est la première période. Jusqu'à cette date, on ne connaît pas le taux de l'azotémie, du moins l'urine ne renferme-t-elle pas d'albumine. Le sixième jour, la température tombe à 37°8. Ce jour-là, l'ictère apparaît, et aussi un gros disque d'albumine se révèle (2 g. 88) et il y a une azotémie de 3 g. 20. Le lendemain, la température est de 37°4, et restera telle pendant onze jours. Pendant cette période, l'azotémie décroît, passant successivement de 3 g. 20 à 0 g. 98 et 0 g. 78. Au dix-huitième jour, l'azotémie est à 0 g. 53 et ce jour-là commence la période de recrudescence fébrile. La fièvre remonte à 38 degrés où elle se maintiendra pendant six jours, pour redescendre progressivement à la normale. Pendant cette période le taux de l'urée du sang est de 0 g. 23.

OBSERVATION II.

(MM. DARGEIN et BIDEAU.)

A propos d'un cas de spirochétose ictéro-hémorragique.

Un jeune matelot de 19 ans entre dans notre service, hôpital maritime de Sainte-Anne, le 3 août 1928 au soir. Il a quitté Cherbourg le 25 juillet avec son bâtiment dépourvu de médecin et est tombé malade en pleine mer le 30 juillet. Début par céphalée, courbature, défaillance au lever, vomissements alimentaires. Dès l'arrivée, il passe la visite au cours de laquelle il présente deux syncopes et est envoyé d'urgence à l'hôpital. Sa température d'entrée est de 39°9.

Sujet de bonne constitution, très abattu, présentant une rougeur vive des pommettes qui tranche sur la teinte subictérique des conjonctives et des téguments, se plaignant de myalgies au niveau des mollets, Il n'existe aucune réaction méningée, ni Kernig, ni raideur

de la nuque. Ventre souple, non douloureux, gargouillements dans les fosses iliaques, selles normales, colorées. Foie et rate non perceptibles. Tension artérielle 11-7,5. Le 5 août et les jours suivants, l'ictère va en s'accroissant, les urines deviennent rares, de couleurs fortes, riches en pigments, les selles sont décolorées, il y a du prurit.

Les 6 et 7 août, épistaxis très abondantes. *La température s'abaisse en lysis jusqu'à 37°4 le 9 au matin, puis remonte progressivement pour atteindre son acmé (39°4) le 17 août au soir et redescendre ensuite par échelons à la normale, dont elle ne s'écartera plus à compter du 25 août.*

Cette recrudescence fébrile a été précédée par l'apparition d'une éruption érythémateuse d'apparence morbillieuse, extrêmement prurigineuse, marquée sur les hypocondres, les avant-bras, le tronc, les fesses, s'arrêtant en bas au niveau des genoux, en haut au niveau du cou, respectant la face et ayant disparu au bout de trois jours. Elle est accompagnée d'une accentuation de l'ictère et de la coloration foncée des urines, qui sont légèrement albumineuses, d'une augmentation de volume du foie et de la rate qui mesurait 14 centimètres sur 11. Après la chute de la température, tout se remet dans l'ordre, le sujet entre en convalescence, ne gardant de sa maladie qu'un certain degré d'anémie et une asthénie assez prononcée. Il sort guéri le 20 octobre, ayant récupéré 13 kilogrammes (de 58 kilogrammes à 71).

Le diagnostic clinique de spirochétose ictéro-hémorragique, basé dès les premiers jours sur le facies caractéristique du malade, les myalgies, l'épistaxis et l'ictère, a été confirmé par la séro-agglutination pratiquée cinq semaines après le début de l'affection au laboratoire du professeur Pettit à l'Institut Pasteur, et les recherches auxquelles nous avons procédé.

Le dosage de l'urée a été pratiqué aux diverses phases de la maladie. Le 8 août, au moment où notre malade entrait en apyrexie (37°4), le taux s'est élevé à 1 g. 30 p. 1.000; il s'est abaissé à 0 g. 30 lors de l'acmé de la recrudescence; il était de 0 g. 35 lors du retour à l'apyrexie définitive; il s'est maintenu à 0 g. 40, puis 0 g. 30 et 0 g. 28 à la sortie du malade.

Le 6 août, soit le septième jour de l'affection, un cobaye a été inoculé par voie sous-cutanée avec le culot de centrifugation de 2 cc. d'urines pris dans 20 cc. d'urines, culot dans lequel l'examen direct ne décèla la présence d'aucun agent pathogène. Le 18 août, ce cobaye présentait une teinte subictérique qui s'accroissait le lendemain et se généralisait à tous les téguments et muqueuses et il succomba le 20 août. On notait à l'autopsie des foyers hémorragiques, un foie jaune augmenté de volume, sur les frottis duquel on décelait de très rares spirochètes ictéro-hémorragiques. Deux autres cobayes inoculés avec le sang du malade, l'un le 6 août, l'autre au moment de la recrudescence, n'ont présenté aucune réaction pendant quarante jours d'observation.

L'apparition de très nombreux spirochètes ictéro-hémorragiques dans l'urine a été constatée le 20 août au moment où l'ictère atteignait son maximum, elle ne fut plus signalée à partir du 28 août dans les urines prélevées aseptiquement chaque semaine jusqu'au 13 septembre. Le taux de la bilirubine dans le sérum sanguin fut de 1 p. 5.000 dans la période aiguë, puis passa à 1 p. 15.000 au début de la convalescence.

La formule sanguine montra un abaissement des globules rouges à 3.400.000; elle se releva à 4.800.000 à la sortie du malade, sans modification notable dans l'équilibre leucocytaire. Il nous fut difficile de trouver une étiologie quelconque à ce cas d'ailleurs isolé. Plutôt que de l'attribuer à l'ingestion d'une eau suspecte à Cherbourg, qui ne se traduisit d'ailleurs par aucun symptôme gastro-intestinal, nous admettons le rôle des rats qui sont les hôtes habituels de nos navires de guerre et étaient particulièrement nombreux dans les fonds du bâtiment où notre malade travaillait comme charpentier. Il nous fut malheureusement impossible d'en capturer un seul.

Nous voyons dans ce cas que *lorsque le malade est entré en apyrexie, le 8 août, le taux de l'urée s'est élevé à 1 g. 30 p. 1.000 pour s'abaisser ensuite et n'être plus que de 0 g. 30 au moment de la recrudescence fébrile.*

OBSERVATION III.

(MM. Léon TIXIER et Stanislas de SÈZE)

Ictère spirochétosique professionnel d'origine fluviale avec double recrudescence fébrile. Etude comparative des trois courbes thermique, urinaire et uréique.

Un malade, G... (Louis), âgé de 47 ans, exerçant le métier de dragueur, entre à la Charité, le 31 janvier 1928, pour un ictère aigu datant de quatre jours.

Cet ictère a été précédé, pendant quelques jours, par des frissons, une sensation de malaise général, de la fièvre, une céphalée tenace, et des douleurs diffuses dans les reins, dans les flancs, dans les mollets.

C'est un ictère très intense, de couleur très nettement orangée, avec décoloration incomplète des matières et chlorurie.

Le foie est augmenté de volume, la rate percutable.

Sur la lèvre supérieure, on note la présence d'une grosse vésicule d'herpès; sur les deux membres inférieurs, et sur la partie inférieure de l'abdomen, une éruption érythémateuse ortiée qui dure deux jours environ.

Le température est à 37 degrés; cependant le malade se sent très abattu et somnole pendant la plus grande partie de la journée. Un dosage de l'urée dans le sang donne le chiffre de 3 grammes d'urée par litre. Les urines sont peu abondantes (1 litre par vingt-quatre heures) et contiennent de l'albumine.

Bref, en présence de cet ictère de nature évidemment infectieuse, la profession du malade, jointe à l'existence d'herpès et d'un érythème cutané, au taux élevé de l'azotémie, nous amène, malgré l'absence d'hémorragies et de signes méningés, à évoquer le diagnostic d'ictère spirochétosique, diagnostic que viennent bientôt confirmer les examens de laboratoire et l'évolution clinique.

1° *Examens de laboratoire :*

a) Une ponction lombaire pratiquée quelques jours après l'entrée du malade à l'hôpital, retire un liquide contenant 0 g. 71 d'albu-

mine par litre et 18 lymphocytes par mille mètres cubes à la cellule de Nageotte.

En outre le sérodiagnostic pratiqué à l'Institut Pasteur, par le Docteur Pettit, est positif pour la spirochétose ictéro-hémorragique;

b) Le sérodiagnostic est également positif dans le sang.

c) Enfin, après deux examens négatifs, l'examen microscopique des urines, pratiqué vers le 30 juin, montre la présence de spirochètes en grande abondance dans le culot de centrifugation.

2° *Evolution clinique.* — Au bout de 10 jours, tandis que la maladie était en pleine phase d'amélioration, la nature spirochétosique de l'ictère fut encore attestée par une recrudescence fébrile des plus nettes, atteignant 39 degrés après quelques jours d'apyrexie, une deuxième recrudescence fébrile, identique à la première, conduisit enfin le malade à l'apyrexie définitive.

Il est intéressant de noter dans le détail quelles furent, aux différentes périodes de la maladie, les relations entre la courbe thermique, la courbe des urines, et la courbe de l'azotémie.

PREMIÈRE PHASE : *Phase d'apyrexie avec azotémie très élevée et oligurie.* — Dans une première phase, très courte, comprenant seulement les deux premiers jours de la maladie :

1° *L'azotémie est très élevée : 3 grammes par litre;*

2° *La diurèse est médiocre : 1 litre par vingt-quatre heures;*

3° *L'apyrexie est complète : 37 degrés le matin, 37°4 le soir.*

Pendant cette période l'état général est plutôt mauvais; le malade somnole et se dit très abattu.

DEUXIÈME PHASE : *Première recrudescence fébrile, avec azotémie décroissante et crise polyurique :*

1° *L'azotémie diminue progressivement: elle n'est plus que de 2 grammes le septième jour; elle atteint 0 g. 44 seulement le onzième jour.*

2° *Une décharge urinaire considérable apparaît; de 1 litre la diurèse passe brusquement à 3 litres et 3 l. 50 pour se maintenir, ensuite aux environs de 2 l. 50.*

3° *La température dessine une ascension exactement inverse de la défervescence azotémique. Le mouvement ascensionnel commence*

à s'esquisser quand l'azotémie descend à 2 grammes. L'azotémie continuant à descendre, la recrudescence thermique s'affirme plus nettement; et la température atteint 39 degrés le jour même où l'azotémie tombe à 0 g. 44.

TROISIÈME PHASE : *Déservescence thermique, avec recrudescence azotémique et oligurie :*

1° L'azotémie augmente : en quatre jours, du 11 mars au 15 mars, elle passe de 0 g. 44 à 0 g. 75.

2° La quantité des urines diminue rapidement : en quelques jours, elle tombe, progressivement, de 2 l. 50 à 2 litres, à 1 l. 50, atteignant, le 16 mars, le chiffre minimum de 1 l. 15. Or, on remarquera que l'azotémie, de 0 g. 75, a été constatée le 15 mars, alors que le malade présentait encore une diurèse de 2 litres. Il nous paraît probable que le lendemain, les urines ayant continué à se raréfier, la courbe de l'urée sanguine a dû accentuer parallèlement son mouvement ascensionnel.

3° La courbe thermique fléchit profondément en même temps que la courbe des urines : en cinq jours, la température tombe progressivement de 39 à 37 degrés.

QUATRIÈME PHASE : *Deuxième recrudescence fébrile, avec reprise de la décroissance azotémique et deuxième crise polyurique :*

1° L'azotémie diminue : en tombant au taux normal et définitif de 0 g. 27 par litre.

2° Une deuxième crise polyurique survient très importante et très prolongée, portant la quantité des urines à 3 litres, niveau auquel la diurèse se maintient pendant une huitaine de jours, pour revenir ensuite à un taux définitif de 2 litres environ.

3° Une deuxième recrudescence fébrile se dessine, superposable à la première : la température monte progressivement de 37 à 39 degrés, se maintient élevée pendant quelques jours et revient ensuite rapidement à l'apyrexie. Après une convalescence sans incident, le malade quitte l'hôpital, complètement guéri.

Notons que l'ictère lui-même n'a cessé de décroître très lentement, depuis l'entrée du malade, sans paraître influencé par les fluctuations de la température.

En résumé : 1° Ce malade est entré à l'hôpital avec une azotémie élevée, 3 grammes, et des urines rares (1 litre); il était alors apyrétique, 37 degrés.

2° Amélioration de l'azotémie (de 3 grammes à 0 g. 44) et de la diurèse (2 l. 50).

Le malade fait sa première recrudescence fébrile et lorsque l'azotémie est à 0 g. 44, la fièvre est à 39 degrés.

3° Rechute avec augmentation de l'azotémie (0 g. 44 à 0 g. 75), raréfaction des urines (1 litre).

La température retombe à 37 degrés.

4° Retour définitif de l'urée à la normale (0 g. 27), et crise urinaire intense (3 litres).

Le malade fait sa deuxième recrudescence, la température remonte progressivement de 37 à 39 degrés.

OBSERVATION IV.

(MM. Etienne BERNARD et Gilbert DREYFUS.)

Rôle de l'action hypothermisante de l'azotémie sur la courbe thermique de la spirochètose ictérique. Recrudescence fébrile et rechute hypothermique.

M. V..., employé d'usine, se réveille, le jeudi 28 juillet, en se plaignant de malaise général, avec céphalée et état nauséux; dans le courant de la journée, il est pris de frissons et de fièvre; le lendemain, il s'alite et présente quelques vomissements alimentaires, puis bilieux. Le 30, la température est à 39 degrés, l'anorexie absolue, la langue sèche, l'haleine fétide, la soif vive; le 31, les troubles gastro-intestinaux persistent; la constipation s'est installée depuis trois jours; en outre, le malade émet quelques crachats sanguinolents et ressent une asthénie croissante, si marquée qu'il se décide à demander l'hospitalisation.

Un discret subictère des conjonctives apparaît le 1^{er} août et, lorsque nous l'examinons, le 2 août, dans le service du Docteur Abrami, à l'Hôpital Ambroise-Paré, nous nous trouvons en

présence d'un ictère infectieux avec atteinte de l'état général. Les téguments et les muqueuses ont pris une coloration jaune franche; les urines sont rares (500 cc.) et de couleur acajou; les réactions de Hay et Gmelin y sont positives, mais l'albumine y fait défaut. Le foie déborde le rebord costal de quatre travers de doigt; sa palpation est douloureuse. La rate n'est pas percevable. La base pulmonaire droite, légèrement submate, est le siège d'un petit foyer de râles sous-crépitaux.

On note encore un bouquet d'herpès péri-naso-buccal en voie de dessiccation, une expectoration rare, faite de trois ou quatre crachats épais, muco-purulents contenant quelques caillots de sang noirâtre, un aspect rôti de la langue, que recouvre, ainsi que les gencives, un enduit brun, fuligineux. La température est à 37°4 le matin, 37°8 le soir; le pouls bat à 98; il n'existe aucune hémorragie cutanéomuqueuse, ni viscérale, mais le malade se plaint de vomissements incessants réalisant une véritable intolérance gastrique à la moindre tentative d'alimentation, d'une céphalée ininterrompue qui empêche tout sommeil, d'une fatigue intense, plus marquée encore que les jours précédents.

Le 3 août, le malade vomit « à sec », et l'adynamie est encore plus profonde. Les urines sont toujours aussi rares et aussi riches en éléments biliaires. Un lavement d'huile ramène une selle gris jaune, d'aspect graisseux. Le pouls bat à 98. *La température continue à baisser : 36°7; 37°2. Un dosage de l'urée du sérum fournit le chiffre élevé de 3 g. 7 par litre.*

Les 4 et 5 août, l'ictère fonce progressivement; il revêt bientôt son maximum d'intensité et s'accompagne de congestion de la face.

Le foyer pulmonaire devient soufflant.

Le foie atteint l'ombilic.

La tension artérielle passe de 16-9 à 12,5-8,5 (Vaquez). Le pouls est aux abords de 100, mais des phases de tachycardie surviennent au moindre effort (120-124) et s'accompagnent de fréquentes extrasystoles.

L'hypothermie est manifeste (36°6, 36°5, 36°6, 36°7). Le taux des urines reste inférieur à 1 litre. On institue en conséquence

l'administration de 500 grammes de sérum urotropiné en goutte à goutte rectal, et l'on fait boire abondamment le malade.

Le 6 août, les vomissements ont cessé pour faire place à un état nauséux. La torpeur est telle que le malade ne se plaint plus qu'à peine de sa céphalée.

On ne note pas de conjonctivite, mais le facies a pris l'aspect classique décrit dans la spirochétose (grenade mûre).

Le foyer pulmonaire a disparu.

Les matières sont hypercolorées.

La pression des masses musculaires réveille une douleur sans localisation précise, mais on ne relève aucun signe apparent de réaction méningée (nuque souple; pas de Kernig). Une ponction lombaire est cependant pratiquée : elle ramène un liquide jaune clair contenant 0 g. 90 d'albumine par litre et 84 éléments blancs au millimètre cube.

L'examen du sang montre une leucocytose à 25.000, sans anémie appréciable (4 millions et demi) avec 89 p. 100 de polynucléaires.

Le pouls est à 100, la tension artérielle de 10,5-7,5.

La température matinale et vespérale à 37 degrés.

L'albumine fait encore défaut, mais la présence de cylindres granuleux est manifeste dans le culot urinaire. La réaction de Pagniez est si nette qu'elle apparaît à froid, dès l'addition de quelques gouttes d'acide acétique. Diurèse : 2 litres. Urée de l'urine : 8,8. *Urée du sérum* : 4,22. Urée du liquide céphalo-rachidien : 4,25. On ajoute, au goutte à goutte rectal, l'injection de 500 cc. de sérum physiologique sous-cutanée.

Le 7 août, la torpeur a fait place à un véritable état de subcoma dont il est impossible de faire sortir le malade.

Diurèse : 2 l. 5. Hay toujours positif, mais plus faiblement. Gmelin au maximum.

Pouls à 100-102; tension à 11,5-7,5. *Hypothermie* : 36°5; 36°8.

Le 8 août, l'ictère a tendance à décroître.

Parallèlement les urines s'éclaircissent. Le Gmelin et le Pagniez y sont toujours positifs, mais le Hay est devenu négatif. Albumine : 0. Les matières sont foncées (Weber négatif).

Le foie semble avoir diminué d'un travers de doigt.

La céphalée est intermittente; la respiration régulière à 22, sans Cheyne-Stokes. Pas de frilosité, pas de prurit appréciable, mais soif vive, langue sèche et myosis intense.

Pouls à 102, avec extrasystoles. Deuxième bruit vibrant à la base; tension : 10-7,5. Diurèse : 2 litres. Urée de l'urine : 15,6. *Urée du sérum* : 3 g. 8. *Température* : 36°4-37°1.

Le 9 août, léger mieux. Le malade consent à suivre nos conseils et à boire abondamment : 3 litres au minimum par vingt-quatre heures.

Une selle colorée.

Hay : 0. Pagniez : 0. Albumine : 0. Gmelin légèrement positif.

Diurèse : 2 l. 25. Urée de l'urine : 15,2. *Urée du sérum* : 3 g. 2.

Pouls : 96-108; tension artérielle : 12-7,5. *Température* : 36°8-38°.

Le soir du 9, on a l'impression d'une amélioration manifeste.

Le 10 août, l'ictère est en pleine rétrocession. Le teint est plus terreux qu'ictérique. L'état général est très remonté; le malade, beaucoup plus présent, répond correctement à l'interrogatoire.

Le foie diminue encore de volume.

Le pouls est à 96, bien frappé. La tension à 13,5-7. Le myosis est moins marqué, surtout à droite. Un léger prurit a fait son apparition.

En même temps que le Hay, le Gmelin est devenu négatif; mais l'urobilinurie est considérable et la fluorescence est intense, même en pleine lumière par le procédé de Schlesinger.

Diurèse : 2 l. 75. Urée de l'urine : 17 g. 5. *Urée du sang* : 2 g. 15.

Température : 37°6-38°4.

Le 11 août, pas de selle depuis quarante-huit heures. Diurèse : 3 l. 25. Urée de l'urine : 19 g. 2. *Urée du sang* : 1 g. 50.

Température : 38 degrés.

Notre diagnostic de spirochétose se trouve confirmé par un séro-diagnostic pratiqué par le Docteur Stefanópoulo, de l'Institut Pasteur, franchement positif.

Le 12 août, l'aspect général du malade est beaucoup plus satisfaisant. Les téguments continuent à s'éclaircir. L'adynamie persiste cependant.

Mais la langue est humide, encore que recouverte d'un épais enduit.

Le pouls est à 84. La tension se maintient aux abords de 17-7.

Urines claires et abondantes : 3 l. 25, très riches en urobiline.

Urée de l'urine : 18 g. 8. *Urée du sérum* : 1 g. 20.

Température : 38°1-38°5.

Les 13 et 14 août, l'amélioration se poursuit.

Le foie ne déborde plus les fausses côtes que d'un travers de doigt.

La langue est parfaitement nettoyée; les pupilles larges et égales.

Une selle brunâtre.

Pouls : 80 à 90. *Température* 37°8, 38°4; 38°4, 38°5.

Le malade a recouvré le sommeil et l'appétit; il cesse de boire la nuit; en même temps nous supprimons les injections et instillations de sérum. La courbe de diurèse baisse de 3 à 2 litres, mais les urines conservent une couleur presque normale.

Gmelin et Pagniez : négatifs; Hay : faiblement positif.

Urée de l'urine : 13 g. 15. *Urée du sérum* : 0 g. 89.

Les 15 et 16 août, bonne impression clinique en dépit de la fièvre qui se maintient élevée : 36°6, 39°; 38°4, 38°4.

La diurèse s'abaisse de 1 l. 75 à 1 l. 50.

Ni les selles ni les urines ne sont celles d'un ictérique.

L'urobilinurie est toujours modérée, mais le Hay devient très fortement positif. Pouls : 94-88. Urée de l'urine : 13 g. 60. *Urée du sérum* : 0 g. 95.

Les 17 et 18 août, réapparition de la toux, d'une expectoration muco-purulente, peu abondante (riche flore microbienne où domine le pneumocoque) et du foyer de sous-crépitan à la base droite. Le malade se plaint d'étouffer la nuit; son appétit diminue nettement; son asthénie n'a pas tendance à disparaître.

Les urines, dont le taux varie entre 1 l. 25 et 1 litre, sont claires de couleur, mais légèrement opalescentes; la réaction de Hay s'y montre toujours positive.

Pouls : 88-78.

La température : 38°2, 38°4; 37°8, 37°4. L'oligurie nous incite à instituer de nouveau les injections sous-cutanées de sérum.

Les 19 et 20 août, même état. Sudations abondantes. Pas de modifications du foyer pulmonaire. *Tendance à l'hypothermie* : 37°, 36°8; 36°8, 37°3.

Pouls : 75-80.

Diurèse : 1 l. 20 à 1 l. 75; Hay : négatif.

Réapparition de la cylindrurie. Urée de l'urine : 6 g. 31. *Urée du sérum* : 2 g. 12.

Les jours suivants (21, 22, 23 août), le malade semble accuser un léger mieux. Le foie n'est plus palpable, les conjonctives sont toujours subictériques et les téguments bistrés, blafards.

La diurèse s'élève à 2 l. 50, puis à 3 litres.

Le Hay reste constamment négatif.

Pouls : 70-80. *Température* : 37 à 37°4.

Numération globulaire :

Hématies, 2.470.400;

Globules blancs, 10.000;

Polynucléaires, 86;

Moyens mononucléaires, 7;

Lymphocyte, 1;

Eosinophile, 1;

Myélocytes, 2;

Urée de l'urine : 8 g. 21. *Urée du sérum* : 1 g. 52.

Du 25 au 30 août, le malade entre en convalescence. Le teint s'éclaircit; les conjonctives perdent peu à peu leur aspect subictérique. L'appétit revient; les forces renaissent, les selles sont normalement colorées, la diurèse se maintient entre 2 l. 75 et 3 litres, en dépit de la suppression du sérum. Les urines ne contiennent aucun élément anormal; on n'y note qu'un léger excès d'urobiline.

Pouls : 75. *Température oscillante au-dessus de 37 degrés*. *Urée du sérum* : 0 g. 65.

A partir du 30 août, rien de particulier à relever dans l'observation du malade. Sa convalescence a été longue. *Des dosages d'urée successifs ont donné des chiffres normaux* : 0 g. 42; 0 g. 40; 0 g. 35. (Urée de l'urine : 6 à 7 grammes par litre.)

L'anémie a été plus longue à s'amender : le 20 août, on ne

comptait que 3.620.000 globules rouges par millimètre cube. La courbe pondérale s'est élevée cependant de 3 kilogrammes en quinze jours, et, dès les premiers jours d'octobre, M. V... a pu rentrer chez lui, pratiquement guéri.

En résumé, chez ce malade la courbe de la température a été normale. Au début, fièvre élevée à 39 degrés, puis chute de la température, mais l'état général reste grave pendant cette période d'apyrexie qui dure dix jours environ, coïncidant avec une rétention azotée qui s'élève jusqu'à 4 g. 20. Pendant la phase de recrudescence fébrile, les symptômes s'atténuent et l'azotémie baisse jusqu'à 0 g. 85.

Après cette recrudescence survient une nouvelle phase, très courte d'hypothermie au cours de laquelle l'état général est moins bon. A ce moment, le taux de l'urée sanguine est remonté à 2 g. 12. Cette phase ne dure qu'un ou deux jours. La température oscille entre 37 et 38 degrés. Tous les symptômes s'amendent. L'azotémie revient à la normale. La convalescence apparaît.

TROISIEME PARTIE

De l'hypothermie coïncidant avec l'azotémie. Essai d'interprétation.

Dans les nombreuses observations cliniques qui précèdent, nous avons constaté la fréquente existence de l'hypothermie avec une poussée d'azotémie. Une relation de cause à effet nous semble possible entre ces deux phénomènes.

Les observations cliniques ne nous apportent aucun éclaircissement sur le mécanisme intime de ce rapport. Comme dans tous les cas analogues, c'est à l'expérimentation qu'on fait appel. Mozer, dont nous avons déjà rapporté les expériences, injectant de l'urée à des lapins, produit un abaissement notable de la température, mais il constate aussi que l'augmentation de l'urée dans le sang coïncide avec celles des autres déchets azotés.

En partant de cette expérience, considérant l'azotémie comme une intoxication grave, l'urée produirait l'abaissement thermique, soit en agissant directement sur les centres thermo-régulateurs, soit en créant un trouble du métabolisme cellulaire. Mais les autres corps azotés du plasma ne joueraient-ils pas un rôle dans cette intoxication ? Tous ces corps ne sont pas également toxiques.

Les nombreuses recherches qui ont été faites à ce sujet ne nous permettent pas de préciser quels sont (de l'urée, de l'acide urique, de l'ammoniaque, de la créatinine, des acides aminés, etc.) les facteurs principaux de l'intoxication observée au cours de la rétention azotée.

Pour certains auteurs, l'urée, peu toxique, n'aurait qu'un rôle tout à fait secondaire dans la production de l'intoxi-

cation azotémique, l'ammoniaque, par contre, en serait l'agent essentiel. Charles Richet en particulier, dans son livre *Chaleur animale*, dit à propos des intoxications : « Quand il y a néphrite et quand l'urée n'est plus éliminée, elle se transforme, sous l'influence d'un ferment figuré, soit dans le sang, soit dans les voies digestives, en ammoniacque, et l'ammoniémie, ou empoisonnement lent par l'ammoniacque, est cause de l'abaissement de la température. Alors, dans toutes les maladies des reins, dans toutes les variétés d'urémie, il y a un empoisonnement par l'ammoniacque et par suite hypothermie. »

Pour Teissier, l'urée se transformerait en ammoniacque, lorsque, sous diverses influences, elle atteindrait un certain degré de concentration dans le sang. Tout azotémique évoluant vers l'urémie aurait, dans son sang, un excès d'ammoniacque et d'acides aminés qui serait l'agent de l'intoxication.

Pour Roger et Binet, au contraire, il ne semble pas qu'il y ait ammoniémie, ou du moins une augmentation sensible de l'ammoniacque du sang dans l'urémie. L'ammoniacque serait fabriquée par le rein pour neutraliser l'état d'acidose constant au cours des néphrites azotémiques.

Par la suite, on s'est demandé si, dans l'azotémie, l'hypothermie ne serait pas due à l'acidose.

De nombreuses observations rapportent la baisse de la réserve alcaline dans les cas de néphrite azotémique.

Cet état d'acidose serait dû à l'atteinte rénale, cet organe ne pouvant plus, d'une part, éliminer les acides non volatils et, d'autre part, produire suffisamment d'ammoniacque pour neutraliser ces acides.

Suivant Delore, il y aurait un parallélisme assez net entre l'abaissement de la réserve alcaline, d'un côté, et l'élévation de l'azotémie, de l'autre, surtout dans les cas de néphrites mortelles avec forte azotémie.

Cependant cette relation ne semble pas constante et elle est même niée par d'autres auteurs.

Enfin, pour Chabanier, cette acidose serait due, non seule-

ment à la rétention des valences acides par le rein malade, mais aussi à une hyperproduction de ces mêmes valences, résultant d'un trouble du métabolisme. Ce serait dans les cas où cette viciation interviendrait que l'on observerait les grands abaissements de la réserve alcaline et le grand syndrome d'intoxication urémique. Aussi, pour ce dernier auteur, l'acidose n'aurait pas seulement comme cause directe l'atteinte rénale elle-même, mais serait surtout subordonnée à la rétention azotée.

De nombreuses théories ont été émises ces derniers temps sur le rôle que peut jouer l'acidose dans les néphrites azotémiques; elle serait, pour les auteurs américains, la cause d'un certain nombre de symptômes observés au cours de l'azotémie : troubles respiratoires, céphalée, somnolence, vomissements, hypothermie.

Le nombre même des contradictions que l'on relève à propos de cette question nous oblige à des réserves, quant au rôle à accorder à l'un ou à l'autre de ces processus pathologiques, azotémie et acidose, dans les troubles accompagnant l'urémie.

Il nous semble cependant qu'il est plus prudent de rattacher à la rétention azotée les symptômes de l'urémie. L'existence de cette rétention uréique et les variations du taux de l'urée du sang selon la gravité de l'atteinte rénale sont, en effet, connues depuis longtemps et incontestables.

En outre, comme le pense Chabanier, l'acidose n'est peut-être que la conséquence de l'azotémie, celle-ci demeurant alors la cause initiale des troubles provoqués.

De même que nous préférons rattacher à la rétention azotée les troubles accompagnant l'urémie, nous pensons aussi que l'urée, bien que moins toxique que les corps azotés qui l'accompagnent dans le sang, intervient dans la genèse de l'intoxication azotémique.

Dernier déchet du métabolisme des albuminoïdes, fabriquée pour être éliminée, l'urée ne subit plus aucune transformation dans l'organisme. Il paraît logique d'admettre que sa rétention entraîne des troubles.

Les quantités d'urée que les dosages nous révèlent, surtout au moment de l'apparition des symptômes d'intoxication, sont tellement élevées dans certains cas, qu'elles semblent pouvoir compenser la faible nocivité de ce corps. D'ailleurs la marche de la maladie coïncide, le plus souvent, avec les variations du taux de l'urée sanguine, d'une façon telle que l'influence de la rétention uréique sur l'évolution de l'urémie paraît incontestable.

Il est vrai que, dans chaque cas, les relations entre l'intensité des troubles qui apparaissent et l'élévation du taux de l'urée ne sont pas proportionnelles. Ainsi chez certains malades la mort survient quand l'urée sanguine atteint le chiffre considérable de 7 à 8 grammes; tandis que, pour d'autres sujets, la terminaison fatale se produit avec des taux relativement bas. Cela dépend évidemment des résistances individuelles et de l'état général du malade au moment de la poussée azotémique. On sait d'ailleurs que dans les néphrites aiguës, syndromes faisant partie de la spirochétose ictéro-hémorragique, de très fortes azotémies n'entraînent pas le pronostic des azotémies des états chroniques.

Quant au mécanisme suivant lequel l'urée peut agir pour produire des phénomènes d'intoxication, il nous faut penser à l'action possible de l'urée sur les centres thermorégulateurs. Cependant, à cause de sa toxicité assez faible, il nous semble que les désordres que l'urée peut provoquer dans l'organisme se déduisent plutôt de la propriété que possède ce corps de diffuser facilement et d'une façon uniforme dans la totalité de l'économie, pénétrant même dans le plasma cellulaire. Elle encombrerait les humeurs et les tissus de ses molécules et entraînerait par sa présence, sinon par sa toxicité, des troubles dans l'activité normale des tissus.

Debowe, dans une comparaison imagée, nous explique bien comment, par ce mécanisme, l'urée agirait sur la température : « Si, dans un foyer, les cendres ne sont pas enlevées, si on ne les fait pas tomber en tisonnant, la combustion est ralentie, le foyer encombré de cendres dégagera une

chaleur moindre. Il en est de même de l'urée, produit de combustion des matières albuminoïdes, et le ralentissement se traduit encore par un abaissement de la température. »

Ainsi admis avec les réserves que nous avons faites, le rôle hypothermisant de l'urée serait confirmé par la coïncidence constante de l'azotémie et de l'hypothermie constatées dans les nombreuses observations que nous avons rapportées dans cet ouvrage.

Au sujet de la spirochétose ictéro-hémorragique, l'influence de l'urée sur le tracé thermique a été contestée.

Brûlé a, en effet, communiqué dans le *Bulletin de la Société médicale des Hôpitaux de Paris*, en 1929, un cas de spirochétose ictéro-hémorragique sans azotémie pendant la rémission thermique. *Mais c'est un cas isolé et l'auteur reconnaît lui-même que, dans la plupart des cas de spirochétose ictéro-hémorragique, on note, contrairement à ce qu'il a constaté, une augmentation parfois considérable de l'azotémie pendant la période d'apyrexie.*

Le parallélisme qui existe entre l'azotémie au cours de la spirochétose ictéro-hémorragique et le tracé thermique si particulier à cette maladie est en définitive très net.

Pour de Lavergne, l'infection spirochétosique se traduirait par une fièvre continue régulière qui, après une longue période d'état, se terminerait en lysis. L'azotémie intervient pour donner à cette marche un aspect irrégulier. Etienne Bernard et Gilbert Dreyfus expliquent de la même façon la période d'apyrexie constatée au cours de la spirochétose ictéro-hémorragique.

Enfin, la rechute s'expliquerait par la diminution du taux de l'azotémie qui retombe presque à la normale au moment de la recrudescence fébrile.

Autres interprétations.

Cette hypothèse des relations entre l'azotémie et la courbe thermique de la spirochétose ictéro-hémorragique n'est pas unanimement acceptée.

Nous l'avons vue critiquée par Brûlé et Stehelin, qui ont observé, dans un cas de spirochétose ictérigène bénigne, une azotémie sensiblement normale, alors que la courbe de la température conservait sa physionomie habituelle avec ses deux ascensions et rémissions classiques.

A. L'ACTION DES SELS BILIAIRES. — Garnier et Reilly ont émis l'hypothèse que la pénétration des sels biliaires dans la circulation pouvait avoir comme effet favorable la destruction des parasites répandus dans le sang à la phase septicémique de la maladie. On sait que, *in vitro*, au laboratoire, les sels biliaires offrent la curieuse propriété de détruire les germes d'une culture de spirochètes suivant une action très comparable à celle qu'ils exercent vis-à-vis du pneumocoque. Cette hypothèse est encore moins admise que celle du rôle hypothermisant de l'urée.

B. LE GÉNIE DU VIRUS. — Peut-être est-il beaucoup plus simple, comme nous le suggère le Professeur H. Bonnin, pour expliquer les chutes thermiques et les récurrences, d'invoquer l'action *simultanée* de *Leptospira ictéroïdes* sur l'organisme en général (production de signes généraux dont la fièvre) et sur le foie et le rein (hépatonéphrite et azotémie).

C'est une modalité pathogène qui est commune à *tous les spirochètes* : spirochètes des récurrences, spirochètes du Sodoku, voire spirochète de la syphilis.

C'est une famille de faits qui se retrouvent dans d'autres maladies à récurrences, comme la dengue, la fièvre jaune, maladies à virus filtrable, ou, comme la fièvre ondulante, maladie microbienne.

Pour un grand nombre d'entre elles, l'action du taux azotémique ne peut guère être incriminée comme cause de chute thermique des fins des récurrences.

Dans ces maladies à récurrences, on voit que ces diverses affections, que leurs formes soient légères ou graves, poursuivent la même évolution cyclique sans nécessiter l'intervention de l'azotémie.

On a encore cherché à expliquer ces chutes thermiques et ces récurrences par l'apparition dans l'organisme d'anticorps n'agissant que sur une partie des germes en cause; les autres, résistants, détermineraient les rechutes suivantes (Levaditi pour les récurrentes); ce n'est encore qu'un fait de laboratoire. Mais il semble, après ce que l'on sait de cette évolution des parasites dans l'homme et dans les vecteurs, que c'est plutôt au cycle évolutif des parasites, à leur apparition et à leur disparition, dues à leur évolution naturelle, qu'il faille imputer et les recrudescences thermiques et les chutes thermiques et les troubles organiques ou physio-pathologiques concomitants dus aux assauts successifs des germes en cause.
(Professeur H. Bonnin.)

CONCLUSIONS

I. — La confrontation des courbes azotémique et thermique dans la spirochétose ictéro-hémorragique montre que la progression et le maximum azotémiques coïncident avec la chute thermique. Y a-t-il là une relation de cause à effet ou une coïncidence?

II. — Le rôle hypothermisant de l'urée a été démontré expérimentalement et semble aussi en jeu dans les néphrites chroniques urémigènes, les néphrites aiguës et dans diverses maladies infectieuses avec atteinte rénale et azotémie.

III. — De ces faits et du dépouillement des observations de spirochétose ictéro-hémorragique, il nous paraît possible de conclure en faveur du rôle hypothermisant de l'urée dans la rémission de la spirochétose ictéro-hémorragique.

IV. — Peut-être existe-t-il une autre explication : le cycle évolutif et le génie du parasite qui comme dans les autres spirochétoses (récurrente, Sodoku), diverses maladies à virus filtrable (fièvre jaune, dengue), la fièvre ondulante, déterminent la courbe thermique et les lésions anatomiques et physiopathologiques concomitantes (H. Bonnin.)

VU, BON A IMPRIMER :

Vu : *Le Doyen,*

Le Président,

C. SIGALAS.

H. BONNIN.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Bordeaux, le 14 décembre 1932.

Le Recteur de l'Académie,

A. TERRACHER.

BIBLIOGRAPHIE

- ACHARD, LEBLANC et ROUILLARD. — Néphrite aiguë dans la fièvre typhoïde. *Soc. méd. hôp.*, 1914, t. II, p. 89.
- BERNARD et DREYFUS. — Rôle de l'action hypothermisante de l'azotémie sur la courbe thermique de la spirochétose ictérigène; recrudescence fébrile et rechute hypothermique. *Soc. méd. hôp.*, 1927, p. 1467.
- BOURNEVILLE. — Etudes cliniques et thermométriques sur les maladies du système nerveux, 2^e fascicule, Paris, 1873.
- BRULÉ et STEHELIN. — Spirochétose ictéro-hémorragique sans azotémie pendant la rémission thermique. *Soc. méd. Hôp.*, 1929, p. 1043.
- CAUSSADE et FOUCART. — Endocardite aiguë. *Soc. méd. Hôp.*, 29 avril 1921, p. 581.
- CORDIER et DELORE. — Etude d'une néphrite azotémique mortelle, de sa réserve alcaline et de son coma avec respiration de Küssmaul. *Soc. méd. Hôp.*, 24^e juillet 1925, p. 1165.
- DARGEIN et BIDEAU. — Un cas de spirochétose ictéro-hémorragique. *Soc. méd. Hôp.*, 15 mars 1929.
- DEBOVE et DREYFOUS. — Contribution à l'étude de l'anurie et de l'urémie. *Union médicale*, 1881, p. 477, 489, 501 et 617.
- DE LAVERGNE et PERRIER. — A propos d'un cas de spirochétose ictéro-hémorragique; parallélisme entre l'évolution de l'azotémie et la marche de la température. *Soc. méd. Hôp.*, 27 mars 1925.
- DE LAVERGNE et PERRIER. — Azotémie et tracé thermique de la spirochétose ictéro-hémorragique. *Rev. méd. de l'Est*, 1925, p. 849.
- GARNIER. — Sur la spirochétose ictérigène. *Soc. méd. Hôp.*, 21 nov. 1924.
- Ictères graves primitifs. *Presse méd.*, 1919, p. 641.

- GARNIER et REILLY. — Ictères infectieux à recrudescence fébrile. *Presse méd.*, 1916.
- HUTINEL. — Des températures basses centrales. Thèse d'agrégation, Paris, 1880.
- JOUBE-BALMELLE. — Considérations sur la fièvre typhoïde. *Progrès méd.*, 1916, n° 17.
- LEMIERRE. — L'hypothermie des azotémiques. *La Pratique méd.*, 1924, n° 21, p. 919.
- LEMIERRE et BERNARD. — Azotémie au cours d'une fièvre typhoïde. Action hypothermisante de la rétention azotée. *Soc. méd. hôp.*, 1924, p. 1018.
- Néphrite suraiguë mercurielle. *Soc. méd. Hôp.*, 1924, p. 1008.
- LEMIERRE, DESCHAMPS et BERNARD. — Azotémie mortelle avec intégrité anatomique des reins. *Soc. méd. Hôp.*, 1924, p. 681.
- LEMIERRE et LÉVESQUE. — Ulcérations intestinales chez un pneumonique azotémique. *Soc. méd. Hôp.*, 2 juin 1922, p. 877.
- LEMIERRE et PIEDELIEVRE. — Les ulcérations intestinales urémiques. Leur rapport avec l'azotémie. *Gaz. des Hôp.*, 1921, n° 90.
- MARTIN et PETTIT. — Sur la spirochétose ictéro-hémorragique. *Journ. méd. français*, 1919.
- MASSARY (DE) et CHATELIN. — Péricardite brightique. *Soc. méd. Hôp.*, 1913, t. II, p. 380.
- MERKLEN. — Hépatonéphrite aiguë grave. Urée, chlore, réserve alcaline. Guérison. *Soc. méd. Hôp.*, 1931, p. 1230.
- MERKIEN et KUDELSKI. — Néphrite azotémique avec anémie grave, d'une néphrite scarlatineuse purement azotémique; myosis, hypothermie, Cheyne-Stokes, symptômes méningés. *Soc. méd. Hôp.*, 1924, n° 3, p. 86.
- MERKLEN et KUDELSKI. — Néphrite azotémique avec anémie grave, anxiété, hypothermie. *Soc. méd. Hôp.*, 1922, p. 1275.
- MOZER. — Hypothermie et azotémie. *Ann. de méd.*, t. XV, n° 6, juin 1924.
- PAGNIEZ et ESCALIER. — Hépatonéphrite avec énorme azotémie suivie de paratyphoïde B. Guérison. *Soc. méd. Hôp.*, 26 févr. 1926.

- RICHET (Ch.). — La chaleur animale, p. 131.
- ROGER-WIDAL et TEISSIER. — Nouveau Traité de Médecine. Syndrome de la rétention azotée. Azotémie. Fascicule XVII, p. 147.
- ROUX. — Hypothermie symptôme d'azotémie. Thèse de Paris, 1924.
- TIXIER et DE SÈZE. — Ictère spirochétosique professionnel d'origine fluviale avec double recrudescence fébrile. Etude comparative des trois courbes thermique, urinaire et uréique. *Soc. méd. Hôp.*, 20 juillet 1928.
- TROISIER. — Les séquelles rénales tardives de la spirochétose ictéro-hémorragique. *Soc. méd. Hôp.*, 20 juin 1924.
- VALASSAPOULO. — A propos de la spirochétose ictéro-hémorragique. *Soc. méd. Hôp.*, 20 juillet 1917.
- WIDAL et JAVAL. — La rétention d'urée dans le mal de Bright comparée à la rétention des chlorures. *Semaine méd.*, 1905, p. 313.

